

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 225

09.04.2018 nr 3

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.00

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, videokonverents)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Argo Lätt (Eesti Pearingstide Selts)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)  
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud, huvide konflikti ei tuvastatud.

### PÄEVAKORD:

1. Apremilast (Lisa 1. Celgene International Sarl taotlus ravimi **Otezla** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Ravimiameti arvamusele, Eesti Haigekassa lisaküsimused tootjale ja tootja vastused);
2. Glekapreviir + pibrentasviir (Lisa 2. AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaali taotlus ravimi **Maviret** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
3. Sofosbuviiir + velpatasviir (Lisa 3. Gilead Sciences International Ltd. taotlus ravimi **Epclusa** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
4. Nintedaniib (Lisa 4. Boehringer Ingelheim International GmbH taotlus ravimi **Vargatef** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, muudetud lisa 6, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, ravimikomisjoni 07.11.2016 koosoleku protokollil väljavõte, ESMO mitteväikerakk-kopsuvähi ravijuhend);
5. Lisaküsimused (Lisa 7. memo: ravimi Trimbow lisamine Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu; taotlus varasemast komisjonist: abirateroon).

### 1. APREMILAST

Ravimi apremilast soodustamist taotleti esimest korda 2016. a sügisel, mil taotlus esitati 75% soodusmäärale psoriaatilise artriidi ja psoriaasi näidustusel peale tavapärasteid haigust modifitseerivaid ravimeid ning enne bioloogilisi ravimeid.

Ravimiameti hinnangul ei olnud ravimi selline positsioneerimine põhjendatud, sest apremilasti efektiivsus on mõeldukas ja selline raviridade teke lükkab edasi efektiivsemate bioloogiliste ravimite kasutamise võimaluse. Kohasem oleks positsioneerida apremilast bioloogiliste ravimite kõrvale, juhaks kui bioloogiline ravi ei ole sobilik. Samale järeldusele jõudis ka haigekassa oma hinnangus, nähes teravamalt vajadust patsientide osas, kellel bioloogiline ravi on vastunäidustatud.

Taotleja võttis taotluse tagasi enne, kui see jõudis ravimikomisjoni koosolekule. Uue taotlusega on tootja esitanud muudetud farmakoökonoamilise analüüsi, et näidata, kuidas taotletav ravim vähendab bioloogilise ravi vajadust ja on ravikindlustusele säästu toov valik, koostöös erialaseltisiga kirjeldatud

patsiendid, kellele ravim on sobilik ning muutnud taotletava soodustuse 100%-le, et vähendada patsientide kõrget omaosalust.

**Taotlus:** 100%; psoriaasi ja psoriaatilise artropaatia raviks. Apremilasti suukaudset kasutamist taotletakse psoriaasi ja psoriaatilise artropaatia ravis alternatiivina bioloogilisele ravile pärast seda, kui ravi konventsionaalsete haigust modifitseerivate ravimitega ei ole osutunud efektiivseks või need on vastunäidustatud.

- Psoriaas: mõõduka või raske kroonilise naastulise psoriaasi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel muu süsteemse raviga, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleni ja ultraviolet-A kiirgusega ei saavutatud ravivastust, ravi on vastunäidustatud või talumatu.
- Psoriaatiline artriit: üksikravimina või kombinatsioonis haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (HMR) aktiivse psoriaatilise artriidi (PsA) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel eelneva haigust modifitseeriva raviga ei saavutatud piisavat ravivastust või ravi osutus talumatuks.

**Soodusravimite loetelus:** psoriaasi (L40) raviks 75% soodusmääruga HMR ravimid metotreksaat p.o., tsüklosporiin, asatiopriin ja glükokortikosteroid prednisoloon. Psoriaatilise artriidi (M07.0 – M07.3) raviks 75% soodusmääruga HMR ravimid metotreksaat p.o., tsüklosporiin, leflunomiid, asatiopriin, glükokortikosteroidid prednisoloon ja metüülprednisoloon ning mittesteroidsed valu- ja põletikuvastased ravimid diklofenak, ibuprofeen, indometatsiin. Ravimid hüdroksüklorokviin ja sulfasalasiin on kättesaadavad 50% soodusmääruga.

**Tervishoiuteenuste loetelus:** Patsientidele, kellel eelnev ravi konventsionaalsete HMR-idega pole andnud piisavat ravivastust või pole need talutavad, on tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadav teenuste 221R ja 224R (vastavalt psoriaatilise artropaatia 1. ja 2. rea bioloogiline ravi) ning teenuste 223R ja 226R (vastavalt psoriaasi 1. ja 2. rea bioloogiline ravi) kaudu kuni 3 erinevat bioloogilist ravimit (infliksimab, tocilizumab, sekukinumab).

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Psoriaas on ägenemistega kulgev eluaegne krooniline süsteemne põletikuline haigus, mis varieerub leviku ulatuselt, raskusastmelt ja avaldumiselt. Kõige tavalisem psoriaasi vorm on naastuline psoriaas, mis moodustab 80%...90% juhtudest. Psoriaasi levimusmäär on üldiselt vahemikus 1%...5% ning on piirkonniti erinev. Ligikaudu 15%-l patsientidest on psoriaas keskmise või raske väljendusega.

Psoriaas võib haarata ka raskesti ravitavaid piirkondi – küüsi ja juustega kaetud peanahka ning põhjustada psoriaatilist artriiti. Psoriaatiline artriit on psoriaasiga kaasnev krooniline liigesepõletik. Lisaks tavapärastele psoriaasi ilmingutele tekib liigeste ning ümbritsevate kõõluste ja liigessidemete põletik (daktüliit, entesiit). See võib alata järk-järgult või ägedalt. Liigesekahjustuse raskusaste varieerub: rasketel juhtudel võib tekkida kõndistav liigesepõletik, mille tulemusena sõrmed lühenevad ja kõverduvad ning tekivad nihestumised. Liigesed on katsumisel valusad, turses. Psoriaatiline artriit diagnoositakse ligikaudu viiendikul psoriaasi põdevatest patsientidest.

#### **Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Soodusravimite ja tervishoiuteenuste loetelus olevad suukaudsed ja bioloogilised ravimid.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Apremilasti ohutust ja efektiivsust hinnati kolmes sarnase ülesehitusega mitmekesuselises randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuringud PALACE 1, PALACE 2 ja PALACE 3) aktiivse **psoriaatilise artriidiga** täiskasvanud patsientidel ( $\geq 3$  turses liigest ja  $\geq 3$  valulikku

liigest vaatamata eelnevale ravile). Kokku randomiseeriti 1493 patsienti, kellele manustati platseebot või apremilasti 20 mg või 30 mg kaks korda ööpäevas suu kaudu.

Esmane tulemusnäitaja oli 16. nädalaks ACR20 (*American College of Rheumatology response criteria*) saavutanud patsientide osakaal. ACR20 16. nädalaks saavutanud psoriaatilise artriidi patsientide osakaal oli apremilast 20 mg kaks korda ööpäevas grupis 28% - 30% ja 30 mg kaks korda ööpäevas grupis 38% - 41%, platseebogrupis oli ACR20 19%. Et hinnata psoriaasi ravi tõhusust, määratakse haigetel PASI-75 (psoriaasi ulatuse ja ägeduse skoor, *Psoriasis Area and Severity Index*) ehk PASI skoori paranemine 75% võrreldes PASI skooriga ravi algul. PASI-75 saavutanute osakaal oli 20 mg grupis 17,6% - 20%, 30 mg grupis 21,0% ja platseebogrupis 4,6% - 8%. Kõrvaltoimed oli domineerivalt gastrointestinaalsed, kerge või keskmise raskusega.

Apremilasti ohutust ja efektiivsust hinnati kahes mitmekeskuselises randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuringud ESTEEM1 ja ESTEEM2), millesse kaasati kokku 1257 patsienti, kellel oli mõõdukas kuni raske **naastuline psoriaas** kehapinna haaratusega (BSA)  $\geq 10\%$ , PASI indeksiga  $\geq 12$ , arstlik üldhinnang (*Physician Global Assessment*, sPGA)  $\geq 3$  (mõõdukas või raske), ning kellele oli näidustatud valgusravi või süsteemne ravi.

Esmane tulemusnäitaja oli PASI 75 16. nädalaks. Mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel saavutati 16. nädalaks PASI 75%-line paranemine 28,8% - 33,1%-l apremilasti ja 5,3% - 5,8% platseebogrupi patsientidest. Kõrvaltoimed olid peamiselt kerge või keskmise raskusega gastrointestinaalsed.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on teostanud farmakoökonomiline analüüsi, hindamaks apremilasti ... Psoriaatilise artriidi puhul on võrreldud mudelis stsenaariumi ... ning leitud, et apremilasti kasutamine toob kaasa patsiendile ... kaotuse ning ravikindlustusele ... Naastulise psoriaasi puhul on samade ravialgoritmide võrdlusena leitud, et apremilasti kasutamine toob kaasa patsiendile ... kaotuse ning ravikindlustusele ...

#### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Taotleja hindab haigekassa kuludeks kolmel esimesel aastal kokku vastavalt ...eurot. Vastavalt Vabariigi Valitsuse määrusele 26.09.2002 nr 308 kuuluvad psoriaas ja psoriaatiline artropaatia (L40, M07) haiguste loetellu, mille ravimiseks või leevendamiseks mõeldud ravimid kantakse soodusravimite loetellu 75% soodusmääraga. Praegu soodusravimite loetelus olevate psoriaatilise artriidi ja psoriaasi ravimite üle viimine 100% soodusmäärale võib ravikindlustusele tuua kaasa ligikaudu ..., mille võrra väheneb patsiendi omaosalus.

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja alternatiivsete ravimite üle. Praegu on psoriaasi ja psoriaatilise artriidi ravis kasutusel mittebioloogilised süsteemsed haigust modifitseerivad ravimid ja kui ravi nendega osutub ebaefektiivseks, kasutatakse bioloogilist ravi.

Bioloogiline ravi ei ole täna kättesaadavad kõigile ravivajajatele, nahaarstide hinnangul ootab ravi ligikaudu 200 psoriaasi patsienti. Seoses sarnaste bioloogiliste ravimite (ing k *biosimilar*) kasutusele tulekuga viimastel aastatel on bioloogiliste ravimite hinnad kiires muutumises ning see võimaldab üha rohkematele patsientidele järk-järgult ravi hüvitada.

Arutleti, milline on ravimi efektiivsus võrreldes mittebioloogiliste ravimitega ja võrreldes bioloogilise raviga. Esitatud PALACE uuringute kohaselt võrreldi apremilasti platseeboga, patsient võis edasi tarvitada haigust modifitseerivaid ravimeid (metotreksaat, leflunomiid ja/või sulfasalasiin), lisaks oli uuringus patsiente, kes olid varasemalt saanud bioloogilist ravi, nende osakaal 22% - 30%. Sarnane oli patsientide osakaal uuringutes ESTEEM, kus bioloogilist ravi oli varem saanud 28% - 33% ning

konventsionaalset ravi 36% - 38% patsientidest. Võrreldes platseeboga on ravim mõõdukalt efektiivne ning bioloogilise raviga võrrelduna on toime erinevatele tulemusnäitajatele umbes poole kehvem.

Komisjoni hinnangul ei ole kohane hinnata kulutõhusust võrreldes bioloogilise raviga, sest bioloogiline ravi ei ole Eestis kõikidele patsientidele kättesaadav ja ei ole seetõttu käsitletav sobiliku alternatiivina (arst ei saa valida kas bioloogiline ravi või apremilast). Seetõttu ei too apremilasti hüvitamine säästu, vaid lisab ravirea enne bioloogilist ravi, mis põhjustab lisakulu ravimite eelarvele ja lükkab edasi kulutõhusate ja efektiivsemate bioloogiliste ravimite kasutamise.

Komisjoni hinnangul tooks ravimi kasutamine säästu vaid juhul, kui see asendaks patsientidel bioloogilist ravi olukordades, kus suukaudsed ravimid on ebaefektiivsed ning bioloogiline ravi sobimatu.

Kokkuvõttes on komisjoni hinnangul olemas vajadus ravimi järele patsientidel, kellel suukaudsed haigust modifitseerivad ravimid ei ole avaldanud soovitud toimet ning bioloogiline ravi on vastunäidustatud või sobimatu mõnel muul põhjusel. Komisjon leidis, et taotletav ravim on kulu säästev vaid juhul, kui bioloogiline ravi on kättesaadav kõigile, sest sellises olukorras tekiks arstil valik kas apremilast või bioloogiline ravi. Praeguses olukorras tekitab taotletav ravim lisakulu ning on bioloogilistest ravimitest vähem efektiivne. Hindamaks apremilasti kulutõhusust suukaudsete ravimite ebaõnnestunud ravi järgselt, on komisjoni hinnangul taotlejal vaja esitada kulutõhususe võrdlus HMR ravimitega (majandusanalüüs leflunomiidiga võrreldes on näiteks esitatud Austraalias).

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Lükata otsustamine edasi. Paluda taotlejal esitada kulutõhususe analüüs võrdluses suukaudsete haigust modifitseerivate ravimitega ning seejärel arutada taotlust uuesti.

## **2. GLEKAPREVIIR + PIBRENTASVIIR**

**Taotlus:** 100% B18.2 rv gastroenteroloogil ja infektsionistil sõltumata genotüübist, kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi raviks patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos (F2-4) ja kompenseeritud maksahaigus ning sõltumata maksafibroosi astmest patsientidele, kellel kaasvalt esineb krüoglobulineemia (D89.1), kaasasündinud verehaigus (D56-D57; D66-D68) või kellel on maksasiirik (Z94.4)

**Praegu soodusravimite loetelus:** alfa-2a-interferoon, alfa-2a-peginterferoon, alfa-2b-peginterferoon, ribaviiriin, simepreviir, dasabuviir ja ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir, elbasviir + grasopreviir.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Hepatiit C viirusinfektsioon (HCV) on kroonilise maksahaiguse üks peamisi põhjuseid maailmas, mille kliiniline väljendus varieerub minimaalsetest histoloogilistest muutustest kuni fibroosi ja tsirroosini koos hepatotsellulaarse kartsinoomiga või ilma. Äge C-viirushepatiidi nakkus on enamasti asümptomaatiline, seetõttu on diagnoosimine keeruline. Kuue kuu jooksul pärast nakatumist tekib äge viirusinfektsioon, millest tervistutakse 15 - 25%-l juhtudest, ülejäänuil (umbes 80%-l juhtudest) muutub haigus krooniliseks.

C-hepatiidi viirusel eristatakse 7 genotüüpi ja üle 80 alatüübi, tulenevalt rohkearvulistest mutatsioonidest, mida viirus rohkete replikatsioonide käigus ei paranda. Genotüüpide levik varieerub geograafiliselt ja riigiti, Eestis on levinuim 1b genotüüp (ligikaudu 70%), millele järgneb 3a genotüüp (ligikaudu 20%...24%). 1b genotüüp on seotud tsirroosi kiirema tekkega.

HCV ravi peamine eesmärk on saavutada püsiv viirusvastus, mida defineeritakse kui HCV RNA puudumist 12. ja 24. nädalal peale ravi lõppu. Infektsioonist paranevad umbes 99% sellise tulemuseni

jõudnud patsientidest. Püsiva viirusvastuse saabumise järel normaliseeruvad üldiselt ka maksaensüümid ning patsientidel, kel pole veel kujunenud tsirroosi, vähenevad või kaovad maksas põletiku- ja fibroosinähud.

Taotleja patsientide prognoos põhineb Eesti eksperdi hinnangul, mille kohaselt on eeldatud järgnev genotüüpide jaotus: genotüüp 1 (GT1) 62%, genotüüp 2 (GT2) 3%, genotüüp 3 (GT3) 35%. Ravinaiivsete (seni ravimata) patsientide osakaaluks on ekspertarvamuse kohaselt GT1 populatsioonis hinnatud 60% ning GT2 ja GT3 populatsioonis 40%. Sellest lähtuvalt prognoosib taotleja 1. genotüübiga patsientide arvuks esimesel aastal 477, teisel aastal 400 ja kolmandal aastal 350 patsienti ning 2. ja 3. genotüübiga patsientide arvuks 300 (GT2 30, GT3 270) patsienti järgneva kolme aasta vältel. Ülejäänud genotüüpidega patsientide arvu ei ole taotleja eraldi välja toonud nende genotüüpide madala esinemissageduse tõttu Eestis.

#### **Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Ravimid simepreviir, dasabuviir ja ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir, elbasviir + grasopreviir on ravimite soodusloetus 100% soodumääraga kompenseeritud 1. ja 4. genotüübiga kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi raviks patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos (F2-4) ja kompenseeritud maksahaigus ning sõltumata maksafibroosi astmest patsientidele, kellel kaasvalt esineb krüoglobulineemia (D89.1), kaasasündinud verehaigus (D56-D57; D66-D68) või kellel on maksasiirik (Z94.4).

Sõltumata genotüübist on alternatiivsetest ravimitest kättesaadavad ribaviriin ja interferoonid: alfa-2a-interferoon, alfa-2a-peginterferoon, alfa-2b-peginterferoon.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Ravimi glekapreviir + pibrentasviir efektiivsust ja ohutust on hinnatud kaheksas mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus. Kokku kaasati uuringutesse ligikaudu 1600 kroonilise HCV patsienti 250-st raviasutusest 27 riigis. ENDURANCE uuringutes hinnati ravimi ohutust ja efektiivsust mitteesirrootilistel patsientidel 8- või 12-nädalase ravi järel. EXPEDITION ja MAGELLAN uuringud hindasid ravimi ohutust ja efektiivsust sõltumata genotüübist raskesti ravitavatel patsientidel (kompenseeritud maksatsirroos, neerupuudulikkus, HCV/HIV koinfektsioon, maksa- või neerutrantsplantaat ja eelneva ravi ebaõnnestumine). Esmane tulemusnäitaja kõigis uuringutes oli patsientide osakaal, kes saavutasid püsiva viroloogilise ravivastuse (HCV RNA <15 IU/ml) 12. nädalal. Peamised teised tulemusnäitajad olid viroloogilise ravivastuse puudumine ja ravijärgse viroloogilise relapsiga patsientide osakaal. Lisaks osalesid patsiendid järelkontrollis ravimi ohutuse ja farmakokineetiliste omaduste hindamiseks. Esmast tulemusnäitajat (SVR12) hinnati ravikavatsuslikus (*intention-to-treat*, ITT) valimis, mida defineeriti kõigi patsientidena, kellele manustati vähemalt üks ravidoos. Teised tulemusnäitajad analüüsiti modifitseeritud ITT populatsioonis, mis hõlmas patsiente, kes osalesid järelkontrollis.

Glekapreviiri ja pibrentasviiri efektiivsus viroloogilise ravivastuse saavutamisel on sõltumata patsiendi genotüübist 98 - 99%. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus, iiveldus ja peavalu. Tõsiseid ja ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid oli üksikuid.

Teadaolevalt ei ole läbi viidud kliinilisi uuringuid, mis võrdleksid glekapreviir + pibrentasviir ravi efektiivsust EHK ravimite loetellu kantud otsese viirusevastase toimega ravimite efektiivsusega, aga viroloogilise ravivastuse saavutamise määrad on juba loetelus olevate C-hepatiidi ravimite varasemates uuringutes olnud sarnased.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise mudelanalüüsi, kus genotüüpide 1 ja 4 puhul on kasutatud kahte võrdlusravimit: grasopreviir + elbasviir ning ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir

kombinatsioonis dasabuviiriga ja genotüüpide 2, 3 ja 5, 6 korral on võrdlusravimina kasutatud alfa-2a-peginterferoon.

Analüüsi tulemusena leidis taotleja, et üldpopulatsioonis (sõltumata genotüübist) on glekapreviir + pibrentasviir kulu kokkuhoidev ning tagab keskmiselt 0,005 täiendavat kvaliteetselt elatud eluaastat. Erinevate genotüüpide, maksakahjustuse astmete ja varasema ravikogemusega alagruppides oli glekapreviir + pibrentasviir võrreldes võrdlusraviga kas domineeriv (kulusäästev ja efektiivsem), kulutõhus või kulusäästev ja vähem efektiivne. Levimuselt teises, 3. genotüübiga patsientide grupis oli täiendkulu tõhususe määr QALY kohta vahemikus ...eurot.

Tulenevalt asjakohaste võrdlusuuringute puudumisest ja tuginedes võrdlusriikide hinnangule, on haigekassa seisukohal, et taotletavat ravimit võib pidada efektiivsusest samaväärseks juba ravimite loetellu kantud otsese viirusevastase toimega ravimitega ja glekapreviir + pibrentasviiri kompenseerimine on põhjendatud tingimisel, et ravikuuri maksumus patsiendi kohta ei ole suurem kui soodsaima nimetatud alternatiivse raviskeemi hind.

Arvestades kliiniliste uuringute tulemusi ja rahvusvaheliste ekspertide hinnanguid, ei ole haigekassal põhjust arvata, et genotüüpide 2., 3., 5. või 6. korral oleks ravimi efektiivsus ja kulutõhus oluliselt erinev juba kompenseeritavatest genotüüpidele 1 ja 4 näidustatud ravimitest, mistõttu peab ka sellel sihtgrupil ravimi hüvitamiseks olema tagatud kuluneutraalsus nimetatud alternatiividega.

#### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Taotleja pakutud hinna korral on esimesel aastal kulu prognoositud 777 patsiendi korral ... miljonit eurot. 2., 3., 5. ja 6. genotüübiga patsientidele on praegu EHK ravimite loetelu kaudu kättesaadavad vaid interferoonidega raviskeemid. Seega on selle patsiendipopulatsiooni näol tegemist otsese viirusevastase toimega ravile lisanduvate patsientidega, mis toob ravikindlustusele kaasa märkimisväärse lisakulu.

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millised on kasutatavad alternatiivid. Nenditi, et vajadus ravimi järele on olemas, sest 2. ja 3. genotüübiga patsientidele on praegu soodustatud vaid interferoonidega raviskeemid, mida EASL<sup>1</sup> ravijuhend esmavalikuna ei toeta. C-hepatiidi standardraviks olnud pegüleeritud interferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi korral on SVR 55,1 – 62,0%. Selle kombinatsioonravi kasutamist piiravad kõrvaltoimete rohke esinemine (nt luuüdi supressioon, neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed), ebapiisav ravieffektiivsus ning sage raviresistentsuse teke.

Taotletava ravimi efektiivsus viroloogilise ravivastuse saavutamisel on sõltumata patsiendi genotüübist 98 - 99%, mis on ligikaudu sarnane juba soodusravimite loetelus olevate otsese viirusevastase toimega ravimite efektiivsusega. Sarnane on ka kõrvaltoimete profiil, kõige sagedasemad neist olid peavalu, väsimus ja iiveldus.

Ravimi soodustamisest tekkiva lisakulu üle arutledes jõudis komisjon järeldusele, et ravimi efektiivsus ja kulutõhusus on sarnane juba kompenseeritavate otsese viirusevastase toimega ravimitega, mistõttu ei tohi ravikuuri maksumus patsiendi kohta olla suurem kui soodsaima nimetatud alternatiivse raviskeemi hind.

Kuna Terviseameti aastate 2014 – 2016 haigestumuse statistikas on ligikaudu poolte patsientide genotüüp teadmata, siis on võimalus, et 2. ja 3. genotüübi patsientide tegelik osakaal on hinnatust suurem. Tulenevalt ebakindlusest patsientide prognoosi osas, peab komisjoni vajalikuks kehtestada C-hepatiidi ravimitele eelarvelagi.

---

<sup>1</sup> [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31968-8/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31968-8/pdf)

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)**

Soovitada haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et ravikuuri hind patsiendi kohta ei ületa juba soodustatud otsese viirusevastase toimega ravimite raviskeemi hinda ning sõlmida eelarvelaega hinnakokkulepe.

### **3. SOFOSBUVIIR + VELPATASVIIR**

**Taotlus:** 100% B18.2 rv gastroenteroloogil ja infektionistil sõltumata genotüübist, kroonilise progresseeruva C viirushepatiidi raviks patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos (F2-4) ja kompenseeritud maksahaigus ning sõltumata maksafibroosi astmest patsientidele, kellel kaasvalt esineb krüoglobulineemia (D89.1), kaasasündinud verehaigus (D56-D57; D66-D68) või kellel on maksasiirik (Z94.4)

**Praegu soodusravimite loetelus:** alfa-2a-interferoon, alfa-2a-peginterferoon, alfa-2b-peginterferoon, ribaviiriin, simepreviir, dasabuviir ja ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir, elbasviir + grasopreviir.

#### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

##### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Hepatiit C viirusinfektsioon (HCV) on kroonilise maksahaiguse üks peamisi põhjuseid maailmas, mille kliiniline väljendus varieerub minimaalsetest histoloogilistest muutustest kuni fibroosi ja tsirroosini koos hepatotsellulaarse kartsinoomiga või ilma. Äge C-viirushepatiidi nakkus on enamasti asümptomaatiline, seetõttu on diagnoosimine keeruline. Kuue kuu jooksul pärast nakatumist tekib äge viirusinfektsioon, millest tervistatakse 15 - 25%-l juhtudest, ülejäänuil (umbes 80%-l juhtudest) muutub haigus krooniliseks.

C-hepatiidi viirusel eristatakse 7 genotüüpi ja üle 80 alatüübi, tulenevalt rohkearvulistest mutatsioonidest, mida viirus rohkete replikatsioonide käigus ei paranda. Genotüüpide levik varieerub geograafiliselt ja riigiti, Eestis on levinuim 1b genotüüp (ligikaudu 70%), millele järgneb 3a genotüüp (ligikaudu 20%...24%). 1b genotüüp on seotud tsirroosi kiirema tekkega.

HCV ravi peamine eesmärk on saavutada püsiv viirusvastus, mida defineeritakse kui HCV RNA puudumist 12. ja 24. nädalal peale ravi lõppu. Infektsioonist paranevad umbes 99% sellise tulemuseni jõudnud patsientidest. Püsiva viirusvastuse saabumise järel normaliseeruvad üldiselt ka maksaensüümid ning patsientidel, kel pole veel kujunenud tsirroosi, vähenevad või kaovad maksas põletiku- ja fibroosinähud.

Taotleja prognoosib 2016. aasta ravimimüügi andmetele tuginedes 1. ja 4. genotüübiga patsientide koguarvuks esimesel aastal 600, teisel aastal 500 ja kolmandal aastal 400 patsienti, eeldades ravimata patsientide osakaalu vähenemist genotüübiga 1. ja 4. patsientide hulgas. Ülejäänud genotüüpidega patsientide arvuks, kellest suure osa moodustavad eeldatavalt 2. ja 3. genotüübiga patsiendid, prognoosib taotleja 300 patsienti aastas järgneva kolme aasta vältel. Taotleja prognoosib taotletava ravimiga ravitavate patsientide arvuks järgneval kolmel aastal vastavalt 500, 450 ja 400 patsienti.

##### **Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Ravimid simepreviir, dasabuviir ja ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir, elbasviir + grasopreviir on EHK poolt kompenseeritud 100% soodusmääraga 1. ja 4. genotüübi kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi raviks patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos (F2-4) ja kompenseeritud maksahaigus ning sõltumata maksafibroosi astmest patsientidele, kellel kaasvalt esineb krüoglobulineemia (D89.1), kaasasündinud verehaigus (D56-D57; D66-D68) või kellel on maksasiirik (Z94.4). Sõltumata genotüübist on alternatiivsetest ravimitest kättesaadavad ribaviiriin ja interferoonid: alfa-2a-interferoon, alfa-2a-peginterferoon, alfa-2b-peginterferoon.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Sofosbuviiir + velpatasviir kombinatsioonpreparaadi efektiivsust erinevate genotüüpide seas on uuritud neljas III faasi kliinilises uuringus (ASTRAL-1, -2, -3 ja -4) erinevates patsiendipopulatsioonides (ravinaivsused ja ravikogenud, ilma tsirroosita, maksatsirroosiga ja dekompenseeritud tsirroosiga patsiendid). Esmane tulemusnäitaja kõigis uuringutes oli patsientide osakaal, kes saavutasid püsiva viroloogilise ravivastuse (HCV RNA <15 IU/ml) 12. nädalal peale ravi lõppu.

Sofosbuviiir + velpatasviir rühmas saavutati kliiniliste uuringute raames püsiv viroloogiline ravivastus 12. nädalal 95% - 99%-l patsientidest. Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel (Child-Pugh-Turcotte klass B) oli viroloogiline ravivastus 12. nädalal 83% (95% UV 74 kuni 90) ning sofosbuviiir + velpatasviir + ribaviriini rühmas 94% (95% UV 87% kuni 98%).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus, peavalu, iiveldus ja unetus. Võrdlevaid uuringuid teiste kroonilise C-hepatiidi otsese toimega ravimitega tehtud ei ole, kui saavutatud viroloogilise ravivastuse määrad on sarnased teiste ravimite kliinilistes uuringutes näidatutega.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on esitanud kulukasulikkuse analüüsi, kus 1. ja 4. genotüüpide võrdlusravimina on kasutatud ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir, dasabuviir ja ribaviriin kolmikravi. Genotüüpide 2., 3., 5., ja 6. korral on võrdlusravimina käsitletud peginterferoon + ribaviriin kaksikravi. Analüüsi tulemusel leiti, et sofosbuviiir + velpatasviir on 1a genotüübiga patsientidel (nii tsirroosiga kui ilma) ja 4. genotüübi tsirroosiga patsientidel domineeriv (kulusäästev ja efektiivsem) ning 1b genotüübiga patsientidel (nii tsirroosiga kui ilma) kulusäästev ja vähem efektiivne. Ülejäänud patsiendigruppides oli täiendkulu tõhususe määr QALY kohta vahemikus ...eurot kuni ...eurot.

Haigekassale teadaolevat ei ole läbi viidud kliinilisi uuringuid, mis võrdleksid sofosbuviiir + velpatasviir ravi efektiivsust EHK ravimite loetellu kantud otsese viirusevastase toimega ravimite efektiivsusega. Tulenevalt asjakohaste võrdlusuuringute puudumisest ja tuginedes võrdlusriikide hinnangule, on haigekassa seisukohal, et taotletavat ravimit võib pidada efektiivsusest samaväärseks juba ravimite loetellu kantud otsese viirusevastase toimega ravimitega ja sofosbuviiir + velpatasviiri kompenseerimine on põhjendatud tingimusel, et ravikuuri maksumus patsiendi kohta ei ole suurem kui soodsaima nimetatud alternatiivse raviskeemi hind. Arvestades kliiniliste uuringute tulemusi ja rahvusvaheliste ekspertide hinnanguid, ei ole haigekassal põhjust arvata, et genotüüpide 2., 3., 5. või 6. korral oleks ravimi efektiivsus ja kulutõhus oluliselt erinev juba kompenseeritavatest genotüüpidele 1. ja 4. näidustatud ravimitest, mistõttu peab ka sellel sihtgrupil ravimi hüvitamiseks olema tagatud kuluneutraalsus nimetatud alternatiividega.

### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Taotleja pakutud hinna korral on esimesel aastal kulu prognoositud 500 patsiendi korral ...eurot. 2., 3., 5. ja 6. genotüübiga patsientidele on hetkel EHK ravimite loetelu kaudu kättesaadavad vaid interferoonidega raviskeemid. Seega on selle patsiendipopulatsiooni näol tegemist otsese viirusevastase toimega ravile lisanduvate patsientidega, mis toob ravikindlustusele kaasa märkimisväärse lisakulu. Kui ravile lisanduksid ka dekompenseeritud tsirroosiga patsiendid, siis suureneks lisakulu veelgi.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millised on kasutatavad alternatiivid. Nenditi, et vajadus ravimi järele on olemas, sest 2. ja 3. genotüübiga patsientidele on hetkel soodustatud vaid interferoonidega raviskeemid, mida EASL ravijuhend esmavalikuna ei toeta. C-hepatiidi standardraviks olnud pegüleeritud interferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi korral on SVR 55,1 – 62,0%. Selle kombinatsioonravi kasutamist piiravad kõrvaltoimete rohke esinemine (nt luuüdi



supsioon, neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed), seejuures ebapiisav raviefektiivsus ning sage raviresistentsuse teke.

Taotletava ravimi efektiivsus viroloogilise ravivastuse saavutamisel on sõltumata patsiendi genotüübist 95 - 99%, mis on sarnane juba soodusravimite loetelus olevate otsese viirusvastase toimega ravimite efektiivsusega. Sarnane on ka kõrvaltoimete profiil, kõige sagedasemad neist olid peavalu, väsimus, unetus ja iiveldus.

Ravimi soodustamisest tekkiva lisakulu üle arutledes jõudis komisjon järeldusele, et ravimi efektiivsus ja kulutõhusus on sarnane juba kompenseeritavate otsese viirusevastase toimega ravimitega, mistõttu ei tohi ravikuuri maksumus patsiendi kohta olla suurem kui soodsaima nimetatud alternatiivse raviskeemi hind. Kuna Terviseameti aastate 2014 – 2016 haigestumuse statistikas on ligikaudu poolte patsientide genotüüp teadmata, siis on võimalus, et 2. ja 3. genotüübi patsientide tegelik osakaal on hinnatust suurem. Tulenevalt ebakindlusest patsientide prognoosi osas, peab komisjoni vajalikuks kehtestada C-hepatiidi ravimitele eelarvelagi.

#### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Soovitada haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et ravikuuri hind patsiendi kohta ei ületa juba soodustatud otsese viirusevastase toimega ravimite raviskeemi hinda ning sõlmida eelarvelaega hinnakokkulepe.

## **4. NINTEDANIIB**

Ravimi soodusloetellu lisamist on arutatud 07.11.2016 ravimikomisjoni koosolekul, kus taotleti 100% soodusmäära, kombinatsioonis dotsetakseeliga lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähi raviks pärast I rea keemiaravi. Tulenevalt esitatud andmete puudulikkusest (puudusid elukvaliteedi andmed), ebaproportsionaalsest suurest ravimi maksumusest võrreldes saavutatava tervisekasuga ja suurest lisakulust ei toetanud haigekassa ravimi lisamist loetellu. Ravimikomisjon lükkas otsustamise edasi, paludes taotlejal täpsustada taotletud patsientide sihtgruppi ning täiendada taotlust kulutõhususe analüüsi (vs dotsetakseel või vs pemetrekseed) või kuluvähendamise analüüsiga (vs pemetrekseed).

Muudetud taotlusega on taotleja esitanud täiendatud kulutõhususe analüüsi (nintedaniib + dotsetakseel vs dotsetakseel), kus kasutab Rootsi vastavas hinnangus leitud kliinilise kasu ulatust, mis peaks arvestama muuhulgas ka patsientide elukvaliteeti.

**Taotlus:** 100% soodusmäär, kombinatsioonis dotsetakseeliga lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) täiskasvanud patsientide raviks pärast esimese valiku keemiaravi patsientidel, kelle haigus on progresseerunud kuni 9 kuu jooksul pärast esimese valiku keemiaraviga alustamist.

**Tervishoiuteenuste loetelus:** Kopsukasvajate kemoterapiakuuri (kood 309R) teenuse raames on NSCLC patsientidele hüvitatavad järgmised ravimid:

- 1) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral 1. rea ravis;
- 2) pemetrekseedi monoravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapõhist kombinatsioonravi, ning EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi 2. rea raviks, kui pemetrekseedi pole 1. reas kasutatud;
- 3) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi ravis;

- 4) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseeli ja karboplatiiniga kauglearenenud mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravis heas üldseisundis patsientidel (ECOG 0 või 1) koos järgneva monoraviga, kui haigus ei ole progresseerunud pärast platinapõhist kombinatsioonravi;
- 5) dotsetakseeli monoravi mitteväikerakk-kopsuvähi korral 2. rea ravis.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Kopsuvähk on üks levinumatest pahaloomulistest kasvajatest maailmas. Olulisimaks riskiteguriks on suitsetamine (seotud umbes 80% juhtudega), kuid on ka teisi riskitegureid. Kopsuvähi võib histoloogilise vormi alusel jagada kahte rühma: mitteväikerakuline (NSCLC) ja väikerakuline kopsuvähk (*small-cell lung cancer*, SCLC). Esimesse rühma (NSCLC) kuuluvad põhiliselt lamerakuline kopsuvähk, adenokartsinoom ja suurearakuline kopsuvähk ning kõik nimetatud vormid koos moodustavad ligikaudu 90% kõikidest kopsukasvajatest. Adenokartsinoom on sagedamini esinev kopsuvähi histoloogiline vorm, umbes 40% kopsuvähkidest on adenokartsinoomi histoloogiaga. Enamikul mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis. NSCLC-ga patsientidel, kellel diagnoositakse haigus III staadiumis, on 5 aasta elulemuse määr väga madal (5 – 15%), ning IV staadiumis (kaugmetastaasid) haiguse korral umbes 1%.

Taotleja prognoosib patsientide arvuks 15 - 17, kellel võiks ravimist enim kasu olla (nn kiired progresseerujad).

EHK hinnangul, lähtudes 2015. aastal tehtud sihtvaliku tulemustest ja ekstrapoleerides tulemusi lihtsustatult Eestis kemoterapiale kvalifitseeruvate patsientide populatsioonile, võib pidada reaalseks ravi vajavaks patsientide arvuks 55 patsienti aastas või kitsama näidustuse korral 35 patsienti aastas.

#### **Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Kopsuvähi ravis on kasutusel nii lokaalsed ravimeetodid (kirurgiline ja kiiritusravi) kui ka süsteemne keemiaravi ning märklaudravi. Enamasti rakendatakse ühel ja samal haigel mitmeid ravimeetodeid ehk kombineeritud ravi. Alates 2018. a on TKI-d ja pemetrekseed (kombinatsioonis platinina preparaadiga) kasutusel juba esimeses reas, seetõttu on adenokartsinoomi 2. rea ravis nintedaniibi kombinatsioonravi olemasoleva alternatiivina käsitletav dotsetakseeli monoravi.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Randomiseeritud topeltpime uuring **LUME-Lung 1** võrdleb nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni dotsetakseeli monoterapiaga lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel pärast I rea keemiaravi II rea ravina.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba perioodi mediaan, teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Progressioonivaba perioodi mediaan oli nintedaniib + dotsetakseeli grupis 3,4 kuud, dotsetakseeli grupis 2,7 kuud (HR 0,79; 95% UV 0,68 - 0,92, p=0,0019). Üldises elulemuses ei olnud kogu uuringurühma analüüsil statistiliselt olulist erinevust, kuid adenokartsinoomiga patsientide alarühma üldine elulemus oli dotsetakseel + nintedaniibi rühmas 12,6 kuud vs dotsetakseel monoterapia rühmas 10,3 kuud (HR 0,83, 95% UV 0,7 - 0,99). Adenokartsinoomiga patsientide alarühmas, kes progresseerusid 9 kuu jooksul esimese rea ravi alustamisest, oli üldine elulemus 10,9 kuud dotsetakseel + nintedaniibi rühmas ja 7,9 kuud monoterapia rühmas (HR 0,75, 95% UV 0,6 - 0,92).

Kõrvaltoimed (raskusastmega  $\geq 3$ ), mida nintedaniibi rühmas esines rohkem, olid kõhulahtisus (6,6% vs 2,6%), maksaensüümide ALT tõus (7,8% vs 0,9%) ja AST tõus (3,4% vs 0,5%). Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 22,7% dotsetakseel + nintedaniib rühma patsientidest ja 21,7% dotsetakseeli patsientidest.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on esitanud lihtsustatud kulukasulikkuse analüüsi, milles kõrvutab nintedaniibi dotsetakseelile lisamise kulusid saadava kliinilise kasuga. Lisakulu on leitud uuringu LUME-Lung 1 tulemustes ilmnenud otsese ravimikulu vahena (nintedaniib + dotsetakseel vs dotsetakseel). Lisakasuna on käsitletud Rootsi (TLV)<sup>2</sup> analüüsis leitud kliinilist kasu (0,22 QALY). Selle tulemusena on taotleja leidnud nintedaniibi kulutõhususeks ICER/LYG 43 126,64 eurot.

Haigekassa korrigeeris majandusliku põhjendatuse arvutustes tootja esitatud kliinilise kasu väärtuseid, võttes arvesse tootja tehtud pakkumist. Lisaks parandas haigekassa eelmises ekspertarvamuses esitatud lihtsustatud kulutõhususe kalkulatsioone, võttes aluseks uuringus LUME-Lung 1 saadud nintedaniib + dotsetakseel vs dotsetakseel monoravi efektiivsusandmed ning 2018. a ravimite maksumused Eestis ja leidis, et kasutades nintedaniibi kõikide adenokartsinoomiga patsientide ravis pärast esimese valiku keemiaravi, on lisakulu ühe kvaliteetselt elatud eluaasta kohta 45 563 eurot. Kui nintedaniibi kasutada adenokartsinoomi patsientide ravis, kelle haigus on progresseerunud kuni 9 kuu jooksul pärast esimese valiku keemiaraviga alustamist (nõ kiired progresseerujad, kes said uuringu LUME-Lung 1 andmetel ravist enim kasu) on lisakulu ühe kvaliteetselt elatud eluaasta kohta 35 340 eurot.

### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Kompenseerides ravimit vaid neile, kelle haigus progresseerub 9 kuu jooksul pärast esmavalikuravi algust, võib tõenäoliseks müüginahuks kujuneda 35 patsiendi korral 195 272 eurot. Tõenäoline lisakulu ravikindlustuse eelarvele oleks laiema kohordi puhul 265 868 eurot.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millised on kasutatavad alternatiivid. Kuna enamikul mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis, on vajadus efektiivse ravimi järele märkimisväärne. Alternatiividest on praegu NSCLC patsientidele kättesaadavad 1. rea ravimitena türosiinkinaasi inhibiitorid ja pemetrekseed kombinatsioonis plaatina preparaadiga ning 2. reas dotsetakseeli monoravi.

Komisjon arutles taotletava ravimi efektiivsuse üle. Dotsetakseeli ja nintedaniibi kombinatsioon pikendab progressioonivaba perioodi mediaani 0,7 kuud adenokartsinoomiga patsientidel ja 2,1 kuud nõ kiirete progresseerujate rühmas; üldist elulemust 2,3 kuud adenokartsinoomiga patsientidel ja 3 kuud kiirete progresseerujate rühmas. Kliiniline efektiivsus on tagasihoidlik, aga on tõendatud elulemuse mediaani pikenemine 2,3 kuni 3 kuud, mis on kopsuvähi puhul aktsepteeritav efektisuurus.

Komisjon arutles ravimi kulutõhususe üle. Hoolimata tagasihoidlikust kliinilisest kasust võib komisjoni hinnangul pidada nintedaniibi kulutõhusaks patsientidel, kelle haigus on progresseerunud 9 kuu jooksul pärast esmavaliku ravi alustamist. Haigekassa ekspertarvamuses oli välja toodud vajalik tootjapoolne tagasimakse suurus EHK kompenseeritud summast, mille korral oleks taotletav ravim, võrreldes alternatiivse raviviisiga, kulutõhus kõikide adenokartsinoomiga patsientide teise valiku ravis ning tootja on kinnitanud, et on nimetatud tingimusega nõus.

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)**

---

[2 https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac301af/1510316354790/underlag-beslut-vargatef.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac301af/1510316354790/underlag-beslut-vargatef.pdf)

Kokkuvõttes pidas komisjon ravimit mõõdukalt efektiivseks, kuid ravivõimaluste vähesuse tõttu üheks vajalikuks lisaravimiks ning soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada. Kuna patsientide hulga prognoos kätkeb endas ebakindlust, tuleb tootjaga sõlmida eelarvelaega hinnakokkulepe, mida ületavas osas teeb tootja tagasimakse.

## 5. LISAKÜSIMUSED

### - Ravimi Trimbow lisamine Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu

#### Sissejuhatus/probleemiasetus

Müügiloahoidja Chiesi Farmaceutici S.p.A. esitas 16.11.2017 Sotsiaalministeeriumile täismahus soodusravimi taotluse, et lisada soodusravimite loetellu ravimpreparaat Trimbow (formoterool + glükopürroonium + beklometasoon) inhalatsioonierosool, lahus, 120 annust N1.

Ravimpreparaat Trimbow on näidustatud mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel ei piisa kombinatsioonravist inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta2-agonistiga.

Üks inhaleeritav annus sisaldab 87 mg beklometasooni, (inhaleeritav kortikosteroid, *inhaled corticosteroid*, ICS) 5 mg formoterooli (pikatoimeline beeta2-agonist, *long-acting beta2-agonist*, LABA) ja 9 mg glükopürrooni (pikatoimeline muskariinireseptori antagonist, *long-acting muscarinic receptor antagonist*, LAMA).

Seoses sellega, et toimeained beklometasoon, formoterool ja glükopürroon on juba soodusravimite loetellu kantud, otsustati tootja soovil Trimbow taotlust menetleda lihtsustatud korras. Lihtsustatud menetluse käigus on haigekassa jäänud tootjaga eriarvamusele alternatiivsete ravimite osas, millega taotletava ravimi efektiivsust ja majanduslikke aspekte võrreldakse.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest ja alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Soodusravimite loetelus on LAMA + LABA ja LABA + IKS kombinatsioonpreparaadid (täpsemalt tabelis 1) soodustatud 50% ja 75% soodusmääraga, 75% soodusmäära juures kehtib LAMA + LABA kombinatsioonpreparaatide korral tingimus: J43-44 rev pulmonoloogil III-IV staadiumi haigusega patsientidele, kellel on esinenud vähemalt 3 süsteemse glükokortikoidiga ravitud haiguse ägenemist viimase 3 a jooksul. Lisaks on soodustatud monopreparaatidena kõik nimetatud toimeainerühmad. Hetkel ei ole soodusravimite loetelus ühtegi ravimpreparaati, kus oleks LABA + LAMA + IKS kombinatsioon. Trimbow oleks esimene kombinatsioonravim, kus on kombineeritud LABA + LAMA + IKS ühte inhalaatorisse.

Tabel 1. 2017. a LABA/LAMA ja LABA/IKS kombinatsioonpreparaatide kasutus

| LABA + LAMA                      | Ravimpreparaat     | Isikute arv | Kulu päeva kohta |
|----------------------------------|--------------------|-------------|------------------|
| fenoterool + ipratroopiunbromiid | BERODUAL N         | 1245        | 0,16 EUR         |
| vilanterool + umekliidiinium     | ANORO              | 1123        | 1,52 EUR         |
| indakaterool + glükopürroonium   | ULTIBRO BREEZHALER | 1195        | 1,58 EUR         |
| formoterool + aklidiinium        | BRIMICA GENUAIR    | 824         | 1,69 EUR         |

|                                     |                       |                    |                         |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------------|
| olodaterool + tiotropium            | SPIOLTO RESPIMAT      | 1137               | 1,58 EUR                |
| <b>LABA + IKS</b>                   | <b>Ravimpreparaat</b> | <b>Isikute arv</b> | <b>Kulu päeva kohta</b> |
| formoterool + budesoniid 4,5+160mcg | SYMBICORT TURBUHALER  | 187                | 1,16 EUR                |
| formoterool + budesoniid 9+320mcg   | SYMBICORT TURBUHALER  | 362                | 1,16 EUR                |
| formoterool + budesoniid 9+320mcg   | BUFOMIX EASYHALER     | 76                 | 1,11 EUR                |
| salmeterool + flutikasoon 50+500mcg | SERETIDE DISKUS 500   | 552                | 1,30 EUR                |
| salmeterool + flutikasoon 50+500mcg | AIRFLUSAL FORSPIRO    | 452                | 1,22 EUR                |
| formoterool + beklometasoon 6+100   | FOSTER                | 284                | 1,14 EUR                |
| formoterool + beklometasoon 6+200   | FOSTER                | 94                 | 1,47 EUR                |

#### Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

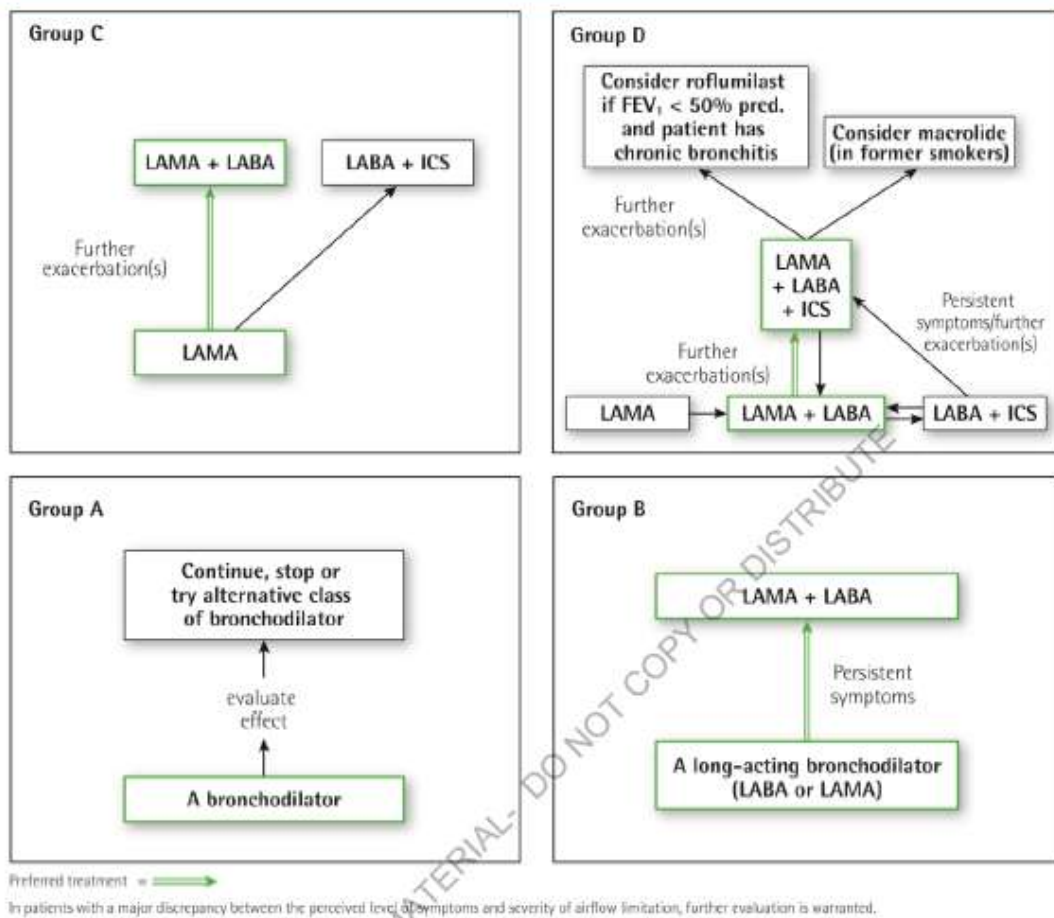
GOLD ravijuhendi<sup>3</sup> järele alustatakse KOKi ravi bronhodilataatoriga, milleks on enamasti kas LABA või LAMA; uuringute<sup>4,5</sup> kohaselt on LAMA efektiivsem ägenemiste ennetamisel, mistõttu soovitatakse riskigrupi patsientidel ravi alustada pikatoimelise muskariinireseptorite antagonistiga. Sümptomite püsimisel lisatakse teine pikatoimeline bronhodilataator, samas toob ravijuhend välja, et kui kahe bronhodilataatori kasutamine ei anna soovitud raviefekti, tuleb kaaluda tagasiminekut ühe bronhodilataatori kasutamisele. Ägenemiste korral soovitatakse eelistatult kasutada LAMA ja LABA kombinatsioonravi, alternatiivina tuuakse välja LABA ja IKS kombinatsioonravi, IKS komponendi lisamisel raviskeemi kaasneb pneumoonia tekke risk. LABA ja IKS kombinatsioon on juhendi kohaselt eelistatud patsientidel, kellel esineb kaasvalt astma, ent on välja toodud et see ei ole üksmeelne soovitus. Patsientidel, kellel jätkuvalt esineb ägenemisi LAMA ja LABA kombinatsioonravi kasutades, on ühe soovitusena välja toodud ravivahetus kolme komponendi peale (LABA + LAMA + IKS).

<sup>3</sup> [http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)

<sup>4</sup> <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1008378>

<sup>5</sup> [http://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(13\)70158-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(13)70158-9/abstract)

Figure 4.1. Pharmacologic treatment algorithms by GOLD Grade [highlighted boxes and arrows indicate preferred treatment pathways]



Taotleja on esitanud kaks 52-nädalast uuringut. Uuringus TRINITY võrreldi Trimbowit tiotroopiumi ja lisaks kolme ravimi (beklometasoon ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonpreparaat ja tiotroopium) avatud kombinatsiooniga. Tiotroopiumiga võrreldes vähendas Trimbow mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust (0,46 vs 0,57 juhtu patsiendi kohta aastas,  $p=0,003$ ), võrreldes avatud kombinatsiooniga erinevusi ei olnud (0,46 vs 0,45 juhtu). Tiotroopiumiga võrreldes parandas Trimbow FEV1 52. nädalase ravi järel 61 ml võrra, minimaalseks kliiniliselt oluliseks erinevuseks loetakse FEV1 väärtuse erinevust 100ml<sup>6</sup>. Avatud kombinatsiooniga võrreldes erinevusi ei esinenud ( $-0,003L$  [ $-0,033$  to  $0,027$ ];  $p=0,85$ ).

Uuringus TRILOGY võrreldi Trimbowit beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga. Fikseeritud kombinatsiooniga võrreldes vähendas Trimbow mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust 52 nädala jooksul 23% (esinemissagedus 0,41 vs. 0,53 juhtu patsiendi kohta aastas,  $p=0,005$ ), manustamiseelset FEV1-i parandas Trimbow pärast 26-nädalast ravi 81 ml võrra ja pärast 52-nädalast ravi 63 ml, mida ei loeta kliiniliselt oluliseks muutuseks.

Lisaks on 2018. a avaldatud uuring TRIBUTE<sup>7</sup>, mis võrdles Trimbowit indakaterooli ja glükopürrooniumi fikseeritud kombinatsiooniga. Mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedused olid 0,5 juhtu patsiendi kohta aastas Trimbow grupis (95% UV 0,45 - 0,57) ja 0,59 juhtu patsiendi kohta aastas fikseeritud kombinatsiooni grupis (0,53 – 0,67), riskisuhe 0,848 (0,723 – 0,995;  $p=0,043$ )

<sup>6</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24383418>

<sup>7</sup> [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)30206-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30206-X/fulltext)

Trimbow kasuks, mille kliiniliselt oluline muutus on kaheldav (kliiniliselt oluliseks muutuseks loetakse ägenemiste vähenemist alates 20%<sup>8</sup>).

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi, kus võrdleb Trimbow maksumust samade toimeainete preparaatide eraldi manustamise maksumusega (Foster 6 mcg + 100 mcg ja Seebri Breezhaler 50 mcg). Taotleja hinnangul oleksid Trimbow patsiendid tänased Foster 6 mcg + 100 mcg ja Seebri Breezhaler kasutajad. Vahe odavamate soodustatud KOK-i ravis kasutatavate kombinatsioonidega (Foster 6 mcg + 200 mcg üks inhalatsioon 2 korda päevas ja Incruse 65 mcg) on 12,84 eurot patsiendi kohta (60 päeva ravi). On tõenäoline oht ravimi ülekasutamiseks (overuse), kuna ravimit hakkaksid tõenäoliselt kasutama ka patsiendid teistelt KOKi raviskeemidelt. Seda kahtlust toetab varasem praktika (astma näitel kaksikinhalaatorite kasutusele võtmine) ja kinnitab Ühendkuningriikides läbiviidud uuring<sup>9</sup>. Kokkuvõttes, ravi maksumus proportsioonis lisatavate komponentidega kasvab, aga ei ole selge, millist tervisekasu patsiendid selle eest saavad. Nii uuring kui ravijuhendid juhvivad ühtlasi tähelepanu sellele, et IKS komponendi lisamine ei pruugi anda soovitud raviefekti paranemist, samas suureneb kõrvaltoimete oht.

### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Teadmata.

### **Diskussioon**

Komisjon arutas ravimi vajaduse ja alternatiivsete ravimite üle. KOKi ravis on patsientidele kättesaadavad väga paljud erinevad kombinatsioon- ja monopreparaadid, katmata ravivajadust komisjoni hinnangul ei ole.

Ravimi efektiivsuse kohta alternatiivide ees on vähe andmeid ja vähe uuringuid, olemasolevad ei näita olulist paremust kliiniliste näitajate muutumises vabakombinatsioonide ees. Komisjon leiab, et fikseeritud kolmikravi kasutuselevõtt suurendab kulusid (ka võrreldes olukorraga, kus eraldi komponendid on juba kompenseeritud).

Komisjon järeldas, et ravimi Trimbow lisamiseks soodusravimite loetellu on vajalik esitada kulutõhususe analüüs näitamaks, millist tervisekasu tekkiva lisakulu eest patsiendid saavad. Lähtudes GOLD ravijuhendis kirjeldatud ravialgoritmist, tuleb kulutõhususe analüüsil võrrelda Trimbowit soodsaima LAMA + LABA kombinatsiooniga (retseptikeskuse andmetel kasutatakse KOKi ravis peamiselt LABA + LAMA kombinatsioone, tabel 1.). Kuna GOLD ravijuhend näeb ette ka LAMA lisamist IKS + LABA kombinatsioonile, tuleks komisjoni hinnangul teha lisaanalüüs, milles Trimbowit võrreldakse IKS + LABA kombinatsioonidega. Tuleb leida nende kahe või enama samal eesmärgil kasutatava raviviisi kulude vahe ja näidata saadav tervisekasu, soovitatav tulemuse mõõtühik on kvaliteedikohandatud eluaasta (QALY). Kui ei ole võimalik QALY-sid leida, siis näidata välditud ägenemisi vms kliiniliselt olulist efekti, mida ravim annab ja patsient tunneb.

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon ei soovita taotlust lihtsustatud menetluse korras rahuldada, ravimi lisamiseks soodusravimite loetellu tuleb taotlejal esitada kulutõhususe analüüs, järgides eespool kirjeldatud soovitusi.

### **- Taotlus varasemast komisjonist: abirateroon**

<sup>8</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24383418>

<sup>9</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527869>

Eelmisel (04.09.2017) koosolekul arutles komisjon ravimi efektiivsuse üle ning põhiuuringu jätkuuringute tulemuste põhjal leiti, et taotletava ravimi suurim väärtus on haiguse progressiooni ja keemiaravi edasilükkamine. Taotletav ravim pikendab üldist elulemust 4,4 kuu võrra, mis on võrreldes platseeboga sarnane nii enne kui pärast keemiaravi (4,4 kuud vs 4,6 kuud) ja abirateroon on keemiaravijärgses reas juba soodustatud. Jätkuvalt kätkeb patsientide prognoos ebakindlust, varasema 130 patsiendi asemel tõdes taotleja, et võib olla hulk patsiente, kes ootab keemiaravile eelnevat ravi, seetõttu võib tõenäoline ravivajajate arv olla 180-190 patsienti. Taotleja tutvustas komisjonile uut pakkumist. Kokkuvõttes leidis komisjon, et patsientide ja pakendite jagunemise prognoos järgmistel aastatel on seotud arvestatava ebakindlusega, mille tõttu on tehtud pakkumine väga ebatäpne eelarvemõju hindamiseks. Lisaks juhiti tähelepanu, et kulutõhusus ICER/QALY 40 000 eurot on varasemalt aktsepteeritud viimase valiku ravimite puhul, kus teised ravivõimalused puuduvad. Keemiaravi eelses ravireas ei tohiks kulutõhusus ICER/QALY ületada 15 - 20 000 eurot ning komisjon tegi tootjale soovitusel esitada uus hinnapakumine ja lisaks kulutõhususele mõelda ka eelarve piirangule.

Tootja on vahepeal haigekassaga kohtunud ning arutanud võimalikke lahendusi komisjoni seatud tingimuste täitmiseks.

Vastavalt komisjoni otsusele on keemiaravi eel aktsepteeritav ICER/QALY kuni 20 000 eurot, keemiaravi järgselt kuni 40 000 eurot, patsientide arv on 50% tootja baasstsenaariumist suurem ning kehtib eeldus, et patsientide jagunemine kolme aasta peale kokku kujuneb vastavalt 68% keemiaravi eel ja 32% keemiaravi järgselt.

### **Tootja tagasivõtte ja uus pakkumine komisjonile**

Tootja selgitas, et on valmis pakkuma ... Küll aga ei ole nad valmis haigekassa poolt selgitatud tasemel kululae fikseerimises kokku leppima. Taotleja leiab, et kulutõhusus ICER/QALY 20 000 EUR rakendamine keemiaravi eelses staadiumis diskrimineerib neid patsiente, kes keemiaravi ootavad, aga kellele see lõpuks siiski ei ole näidustatud. Taotleja hinnangul puuduvad nendel haigetel alternatiivid, sest eelnev keemiaravi on järgmiste raviskeemide kasutamise (abirateroon, kabazitakseel ja raadium 223) eelduseks.

Tootja leiab, et tehtud pakkumisega on Zytiga kuluefektiivsuse määr keemiaravi eelses faasis oluliselt alla 30 000 euro QALY kohta ning keemiaravi järgses faasis muutuks ravim oluliselt kuluefektiivsemaks tänasest olukorrast.

Haigekassa hinnangul oleks mõeldav kompromisslahendusena ühe aastane leping, kus mahupiirangu ületamisel on tagasimakse 100%.

### **Diskussioon**

Haigekassa selgitas, et nad on kohtunud ravimi soodustamise menetluse käigus onkoloogidega, kes selgitasid, et on patsiente, kelle tervis on niivõrd habras, et keemiaravi neile ei ole näidustatud, kõik teised soodustatud ravimid on aga kättesaadavad keemiaravi järgselt. Tänapäevane ravipraktika kirjeldatud patsientidel on *watchful waiting*.

Komisjon nõustus, et esineb katmata ravivajadus ja eesmärk on ka keemiaravi eelses faasi ravi leida. Juhiti tähelepanu, et olukorda võib aidata leevendada vahepealsel ajal sünenenud teine taotlus alternatiivsele ravimile, millel on esmapilgul sarnased elulemuse andmed ja mida on võrdväärseks käsitletud ravijuhendites.

Esitatud pakkumine ei ole kooskõlas komisjoni soovitustega, kulutõhususe määr ületab aktsepteeritava ligi kahekordselt ning kolme aastane leping ei ole potentsiaalselt soodsama alternatiivse ravimi valguses vastuvõetav.



**Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest kulutõhususe määr ületab aktsepteeritava ning taotluse rahuldamisega kaasneb märkimisväärne eelarvemõju.

Alar Irs  
Juhataja

Getter Hark  
Protokollija